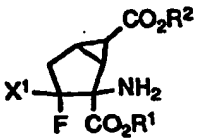


PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

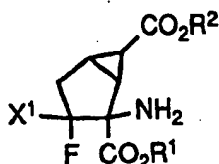
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



| | | |
|--|----|--|
| (51) 国際特許分類 C07C 229/50, A61K 31/195, 31/215 | A1 | (11) 国際公開番号 WO99/38839 (43) 国際公開日 1999年8月5日(05.08.99) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP99/00324 (22) 国際出願日 1999年1月27日(27.01.99) (30) 優先権データ 特願平10/15444 1998年1月28日(28.01.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 中里篤郎(NAKAZATO, Atsuro)[JP/JP] 熊谷利仁(KUMAGAI, Toshihito)[JP/JP] 坂上一成(SAKAGAMI, Kazunari)[JP/JP] 富沢一雪(TOMISAWA, Kazuyuki)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP) | | (74) 代理人 弁理士 志賀正武, 外(SHIGA, Masatake et al.) 〒169-8925 東京都新宿区高田馬場三丁目23番3号 ORビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書 |
| (54)Title: FLUORINE-CONTAINING AMINO ACID DERIVATIVES (54)発明の名称 含フッ素アミノ酸誘導体 <div style="text-align: center;">  <div style="position: absolute; left: 620px; top: 635px;">(I)</div> </div> (57) Abstract Fluorine-containing amino acid derivatives represented general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same, wherein X ¹ represents hydrogen or fluorine; and R ¹ and R ² are the same or different and each represents hydrogen or lower C ₁ -10 alkyl. These compounds are useful as drugs, in particular, group 2 metabotropic glutamate receptor agonists for treating and preventing psychiatric disorders such as schizophrenia, anxiety and associated diseases, depression, bipolar disturbance and epilepsy, and neurological diseases such as drug addiction, cognition disorder, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, Parkinson's disease, motility disturbance associating muscular stiffness, cerebral ischemia, cerebral insufficiency, spinal cord lesion and head disturbance. | | |

(57)要約

本発明は、式



〔式中、X¹は水素原子又はフッ素原子を示し、R¹とR²は同一又は異なって水素原子、又は炭素数1－10の低級アルキル基を示す。〕で表される含フッ素アミノ酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を提供するものである。

本発明の化合物は、医薬、特にグループ2メタボロトピックグルタミン酸受容体作用薬として有用であり、例えば、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア

LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン

SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィエトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明細書

含フッ素アミノ酸誘導体

技術分野

本発明は、医薬として有用な含フッ素アミノ酸誘導体に関し、例えば、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、さらに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有用である新規な含フッ素アミノ酸誘導体に関する。

本明細書は、日本国へ特許出願した特願平10-15444号に基づくものであり、この日本特許の記載内容は本明細書の一部として取り込まれる。

背景技術

近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には驚異的な数のサブタイプが存在することが明らかとなった。現在、グルタミン酸受容体は、受容体がイオンチャネル型構造を持つ「イオノトロピック型」及び、受容体がG-タンパク質と共役している「メタボトロピック型」の2つに大きく分類されている (Science, 258, 597-603, 1992)。更に、イオノトロピック受容体は薬理的にN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA)、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート (AMPA) 及びカイネートの3種類に分類され (Science, 258, 597-603, 1992)、メタボトロピック受容体はタイプ1～タイプ8の8種類に分類される (J. Neurosci., 13, 1372-1378, 1993; Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995)。

メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理的には3つのグループに分類される。この中で、グループ2 (mGluR2/mGluR3) は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸 (cAMP) のホルスコリ

ン刺激性の蓄積を抑制する (Trends Pharmacol. Sci., 14, 13(1993)) ことから、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する化合物は急性及び慢性の精神医学的疾患及び神経学的疾患の治療又は予防に有効なはずである。そして、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する物質としては、特開平8-188561号公報に(+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸が開示されている。

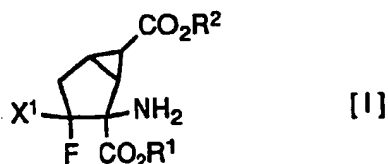
ところで、フッ素原子は強い電子吸引性と高い脂溶性を付与する傾向を有しており、フッ素原子の導入された化合物は物性を大きく変える。このため、フッ素原子の導入は化合物の吸収性、代謝的安定性及び薬理作用に大きく影響を及ぼす可能性がある。しかし、フッ素原子の導入は決して容易なことではない。実際に、特開平8-188561号公報において、(+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸へのフッ素原子の導入は全く検討されていない。

発明の開示

本発明の目的は、上記した従来技術の現状に鑑み、例えば、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患に治療効果及び予防効果を有する薬物であって、特に経口投与でグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用することのできる薬物を提供することにある。

本発明者らは、(+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸にフッ素原子を導入した含フッ素アミノ酸誘導体について鋭意検討した結果、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に経口投与で影響を及ぼすことのできる新規含フッ素アミノ酸誘導体を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式[I]



〔式中、X¹は水素原子又はフッ素原子を示し、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子又は炭素数1－10のアルキル基を示す。〕で表される2－アミノ－3－フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン－2，6－ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

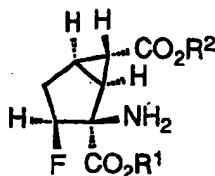
本発明において、炭素数1－10のアルキル基とは直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキル基であり、直鎖状、分岐鎖状アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1－エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1－エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などを挙げることができ、また、環状のアルキル基としては、炭素数3－10の環を含むアルキル基、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチル基、シクロブチルメチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチル基などを挙げることができる。

また、本発明における医薬上許容される塩としては、例えば、硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などを挙げることができる。なお、本発明化合物は、各種の溶媒和物として存在し得るが、医薬としての適用性の面からは水和物が好ましい。

式〔I〕で示される化合物の中でX¹が水素原子の場合は、1、2、3、5及び6位に5つの不斉炭素原子が存在する。従って、X¹が水素原子である本発明化合物は、光学活性体、ラセミ体等の2種のエナンチオマー混合物及びジアステレオ

マーの混合物として存在できる。更に、 X^1 がフッ素原子の場合、1、2、5及び6位に4つの不斉炭素原子が存在する。従って、 X^1 がフッ素原子である本発明化合物は、光学活性体、ラセミ体等の2種のエナンチオマー混合物及びジアステレオマーの混合物として存在できる。

式[I]に示す化合物において好ましい X^1 は水素原子である。さらに、 X^1 が水素原子である場合には、式[I]に示す化合物は下記の立体化学配置を有することがより好ましい。

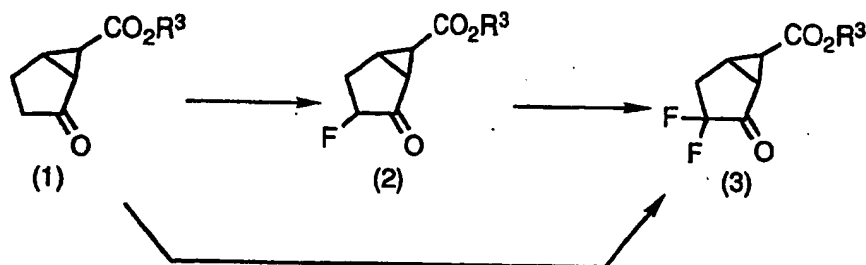


また、 X^1 、 R^1 及び R^2 が水素原子の場合、本化合物の光学異性体の中で最も好ましい光学活性体は正の旋光性を有しており、この絶対立体化学配置は、本化合物の合成前駆体である2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン塩のX線単結晶構造解析により、1S, 2S, 3S, 5R, 6Sと決定された。

一方、式[I]において R^1 と R^2 の片方又は両方が水素以外を示す場合、すなわちエステル体はグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル体は生体内でカルボン酸に加水分解され、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼすカルボン酸に変化する。このように、本発明化合物のエステル体はプロドラッグとして機能するため、極めて有用である。

式[I]の化合物は、以下に示す各反応式に従って製造することができる。下記の反応式中、 R^1 、 R^2 、 X^1 は前記と同様であり、 R^3 と R^4 は同一又は異なって炭素数1-10の低級アルキル基を示し、Yは一般的なアミノ基の保護基(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS著 参照)を示す。

まず、下記反応式に示されるように、出発物質であるケトン体(1)の所定の位置に1又は2のフッ素原子が導入される。



光学活性体、ラセミ体等の2種のエナンチオマー混合物又はジアステレオマーの混合物であるモノフッ化化合物(2)は、対応する光学活性体、ラセミ体等の2種のエナンチオマー混合物又はジアステレオマーの混合物であるケトン体(1)を一旦エノールシリルエーテル体又はエノールエステル体とした後、フッ素化試薬と反応させるか、或いはケトン体(1)に直接、フッ素化試薬を反応させることによって得ることができる。また、光学活性体、ラセミ体等の2種のエナンチオマー混合物又はジアステレオマーの混合物であるジフッ化化合物(3)は、モノフッ化化合物(2)を一旦エノールシリルエーテル体とした後フッ化試薬と反応させるか、モノフッ化化合物(2)に直接フッ化試薬と反応させるか、或いはケトン体(1)に2当量以上のフッ素化試薬を反応させることによって得ることができる。

ここで、エノールシリルエーテル体の製造は、ケトン体(1)に、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、メタノール、t-ブタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、例えばn-ブチルリチウム、s-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム類、例えばリチウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムアミドなどの金属アミド類、例えば水素化ナトリウムなどの水素化金属類、又は、例えばトリエチルアミン等のアミン類等の塩基の存在下、例えばクロロトリメチルシラン、クロロt-ブチルジメチルシラン等のシリル化剤を反応させることによって行うことができる。こ

こでの反応温度は100℃以下が好ましく、更に-78℃から室温がより好ましい。

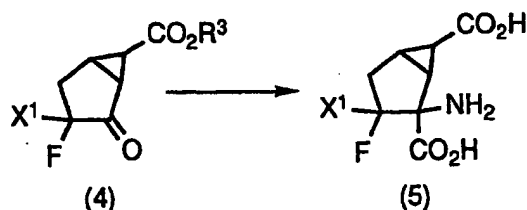
また、エノールエステル体の製造は、上記シリル化剤を、例えば無水酢酸等の酸無水物、例えばプロピオニルクロライド等の酸ハライド、又は、例えば酢酸等のカルボン酸とエトキシカルボニルクロライド等のアルコキシカルボニルハライドから調製される混合酸無水物等に代えることにより、エノールシリルエーテル体の製造と同様に行うことができる。

フッ素化試薬としては、例えば、N-フルオロピリジニウムトリフラート、N-フルオロ-N-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド、N-フルオロサッカリンスルタム、N-フルオロビス(ベンゼンスルホン)イミド、N-フルオロ-o-ベンゼンスルホンイミドなどのN-フルオロ型フッ素化剤、フッ素、フッ化水素、酸性フッ化カリウム(HKF₂)等の無機フッ化合物、ClO₃F、又はCF₃COOF等を使用することができる。

ここで、直接フッ素化試薬を反応させる態様としては、ケトン体(1)に、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、メタノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、例えばn-ブチルリチウム、s-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム類、例えばリチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムアミドなどの金属アミド類、例えば水素化ナトリウムなどの水素化金属類、又は、例えばトリエチルアミン等のアミン類等の塩基の存在下、反応温度を好ましくは100℃以下で、より好ましくは-78℃から室温で、上記したようなフッ素化試薬を反応させる態様が好ましい。

このようにして得られた、光学活性体、ラセミ体等の2種のエナンチオマー混合物又はジアステレオマーの混合物であるモノ又はジフッ素化合物(4)は、下記反応式に示すように、例えば、ストレッカーアミノ酸合成(Strecker Amino Acid Synthesis) (Ann., 75, 27(1850); 91, 349(1850))、ブッヘラー-ベルグス反応(Bucherer-Bergs Reaction) (J. Prakt. Chem., 140, 69(1934))又はこれらの変法によって得られたアミノシアニド誘導体又はヒダントイン誘導体等を加水分解することによって、本発明化合物である対応する光学活性体、ラセミ体等の2種

のエナントイマー混合物又はジアステレオマーの混合物である含フッ素アミノ酸誘導体(5)とすることができる。

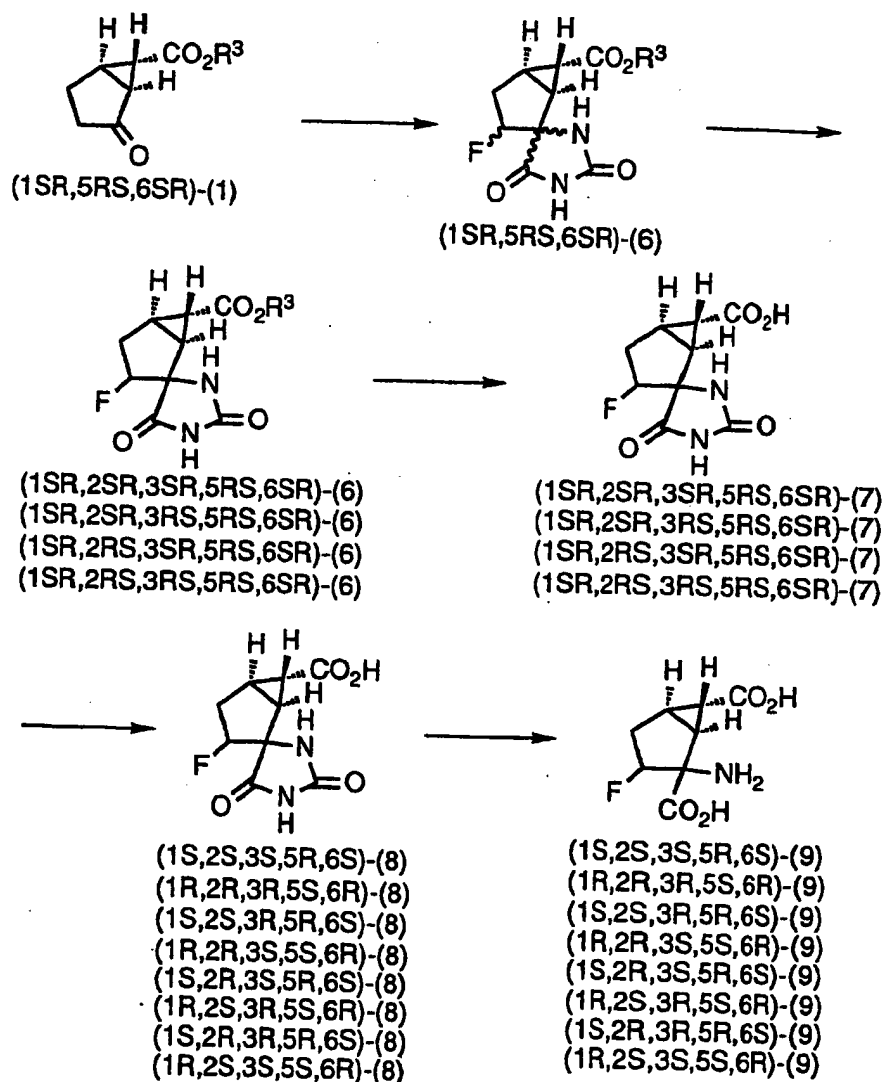


具体的には、モノ又はジフッ化合物(4)は、例えば、シアン化ナトリウム又はシアン化カリウム及び炭酸アンモニウムと、例えばエタノールなどのアルコール類又はアルコール類と水の混合溶媒中、好ましくは30℃～50℃で1日～2日反応することにより、合成中間体であるヒダントイン誘導体とすることができる。前記ヒダントイン誘導体は、続いて、例えば水酸化ナトリウムなどの塩基、或いは塩酸、硫酸等の酸によって、例えばエタノールなどのアルコール類、ジオキサンなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、又は水などの不活性溶媒中加水分解することによって、本発明化合物である含フッ素アミノ酸誘導体(5)とすることが可能である。

下記式に示すように、(1SR, 5RS, 6SR)–(1)で示されるケトン体に1つのフッ素原子が導入されたモノフッ化合物(前出の(2)参照)のブッヘー–ベルグス反応によって得られる、(1SR, 5RS, 6SR)–(6)で示されるヒダントイン誘導体は、例えばシリカゲル等を用いたカラムクロマトグラフィーや再結晶などの一般的な手法によって、(1SR, 2SR, 3SR, 5RS, 6SR)、(1SR, 2SR, 3RS, 5RS, 6SR)、(1SR, 2RS, 3SR, 5RS, 6SR)、(1SR, 2RS, 3RS, 5RS, 6SR)の4つのジアステレオマーに分離することが出来る。

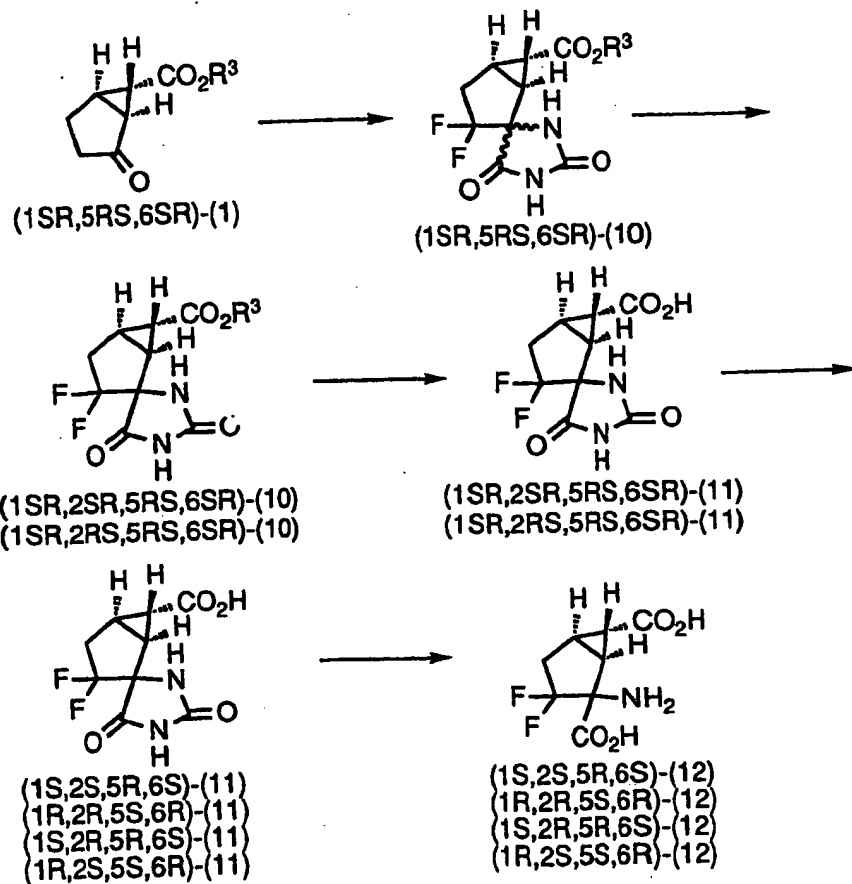
更に、この4つのジアステレオマーは、それぞれ、そのエステル部位を加水分解して(7)で示されるカルボン酸誘導体とした後、例えば塩基性キラル分割剤を用いた分割等の一般的な分割を行うことによって、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)、(1R, 2R, 3R, 5S, 6R)、(1S, 2S, 3R, 5R, 6

S)、(1R, 2R, 3S, 5S, 6R)、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)、(1R, 2S, 3R, 5S, 6R)、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)、(1R, 2S, 3S, 5S, 6R)の8つのエナンチオマー(8)に分割できる。そして、これらのエナンチオマー(8)は、そのヒダントイン部位を加水分解によって、本発明化合物である8つの光学活性な含フッ素アミノ酸誘導体(9)とすることができる。

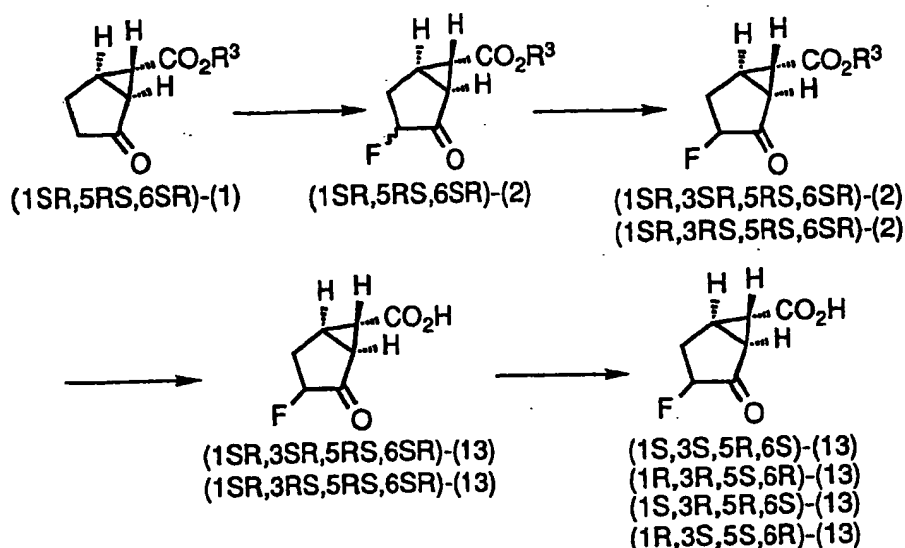


ここで、塩基性キラル分割剤としては、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアビエチルアミン等の光学活性なアミン類を使用することができる。

一方、本発明化合物の1つである、2つのフッ素原子を含有する4つの光学活性な(1S, 2S, 5R, 6S)、(1R, 2R, 5S, 6R)、(1S, 2R, 5R, 6S)、(1R, 2S, 5S, 6R)-含フッ素アミノ酸誘導体(12)は、下記式に示すように、(1SR, 5RS, 6SR)-(1)を出発原料にして上記の場合と同様にフッ素化、ヒダントイン化、ジアステレオマー(10)の分離、エステル部位の加水分解による誘導体(11)の生成、分割及びヒダントイン部位の加水分解を行うことによって合成することができる。

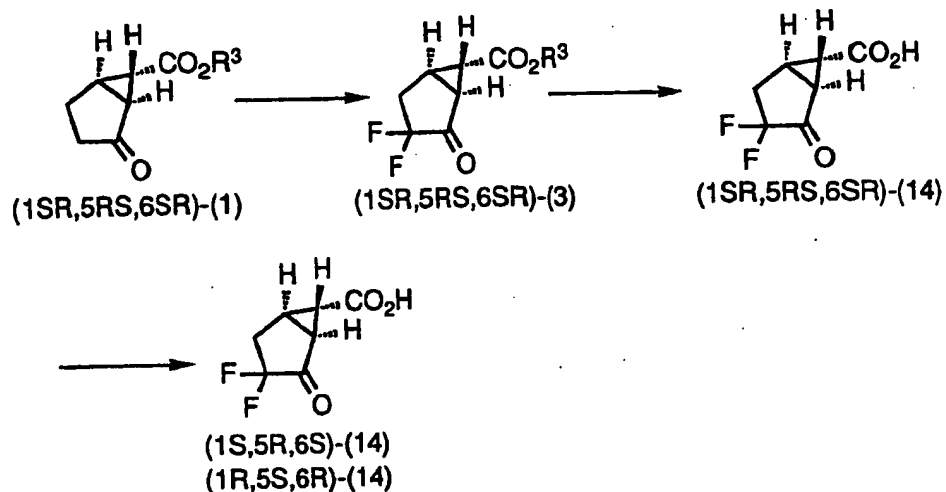


なお、1つのフッ素原子を有する、(1SR, 5RS, 6SR)-(2)で示されるモノフッ化化合物は、下記式に示されるように、一般的な手法によるジアステレオマーの分離、エステル部位の加水分解及び分割を行うことにより、(1S, 3S, 5R, 6S)、(1R, 3R, 5S, 6R)、(1S, 3R, 5R, 6S)、(1R, 3S, 5S, 6R)の4つの光学活性なケトカルボン酸(13)とすることができる。



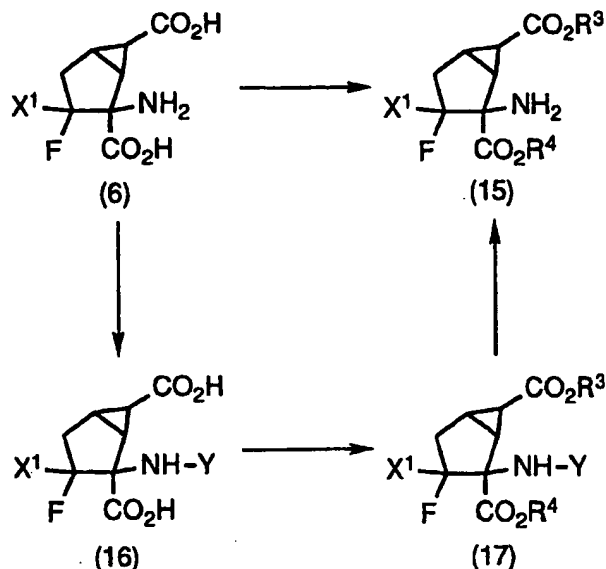
したがって、4つの光学活性なケトカルボン酸(13)について直接、或いはそのエステル化後に、式(5)により示した化合物の合成の場合と同様の操作を行い、また、更にジアステレオマーの分離を行うことによっても、光学活性な本発明化合物である含フッ素アミノ酸誘導体を製造することができる。

また、下記式に示されるように、2つのフッ素原子を有する(1S, 5R, 6S)、(1R, 5S, 6R)の2つの光学活性なケトカルボン酸(14)は、2つのフッ素原子を有する(1SR, 5RS, 6SR)-(3)で示されるケトン体から、式(13)により示した化合物の合成の場合と同様の操作、すなわち、エステルの加水分解及び分割によって得ることができる。



したがって、2つの光学活性なケトカルボン酸(14)について直接、或いはエステル化後に、式(5)により示した化合物の合成の場合と同様の操作を行い、更にジアステレオマーの分離を行うことによって光学活性な本発明化合物である含フッ素アミノ酸誘導体を製造することができる。

ところで、下記式に示されるように、式(6)で示される光学活性体、ラセミ体等の2種のエナンチオマー混合物又はジアステレオマーの混合物として存在する本発明化合物である含フッ素アミノ酸は、アミノ基をYで示される保護基で保護した後、 R^3-X^2 又は R^4-X^2 で示されるアルキルハライド、もしくは R^3-OH 又は R^4-OH で示されるアルコールを用いて一般的な方法にてエステル化し、アミノ基の保護基を除去することによって、式(15)で示される本発明化合物である含フッ素アミノ酸エステルに誘導することができる。



ここで、アミノ基の保護、エステル化及びアミノ基の脱保護は、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に示されるような一般的な方法で実施可能である。

更に、式(15)で示される含フッ素アミノ酸エステル、又は、式(17)で示されるN-保護含フッ素アミノ酸エステルの各ジアステレオマーは、例えばシリカゲル等を用いたカラムクロマトグラフィーや再結晶などの一般的な手法によって分離することが出来る。また、式(15)の各ジアステレオマーは、例えば酸性キラル分割剤を用いた分割等の一般的な分割方法によって各エナンチオマーに分割できる。

ここで、酸性キラル分割剤としては、(+)又は(-)-ジ-p-トルイル酒石酸、(+)又は(-)-ジベンゾイル酒石酸、(+)又は(-)-酒石酸、(+)又は(-)-マンデル酸、(+)又は(-)-しょうのう酸、又は(+)又は(-)-しょうのうスルホン酸等の光学活性な有機酸類を使用することが可能である。

本発明化合物は1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせられて医薬的製剤とされることができる。前記担体、賦形剤及び希釈剤の例には、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷ

ん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が含まれる。

本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬として調製されることが出来る。本発明の化合物は成人患者に対して0.01~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。ただし、それによって本発明をこれらの例のみに限定するものでないことは云うまでもない。

実施例1

(1SR,3RS,5RS,6SR)エチル 3-フルオロ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート、及び(1SR,3SR,5RS,6SR)エチル 3-フルオロ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

窒素雰囲気下、n-ブチルリチウム30.9ml(1.54Mヘキサン溶液)と1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン7.50gから調製したリチウムビストリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン150ml中に、-75℃でテトラヒドロフラン150mlに溶解した(1SR,5RS,6SR)エチル 2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート6.60gを滴下した。この温度で1時間攪

拌じた後、クロロトリメチルシラン7.5 mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、残渣に無水ヘキサンを加え、生じた無機塩を濾別し、濃縮した。

残渣を塩化メチレン66 mlに溶解し、N-フルオロベンゼンスルホンイミド15.00 gを加え、室温で16.5時間攪拌した。反応溶液を水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧下、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-塩化メチレン-酢酸エチル=60:4:1）で精製し、(1SR,3RS,5RS,6SR)エチル 3-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートと(1SR,3SR,5RS,6SR)エチル 3-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの混合物を4.30 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.28(3Hx3/4, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.29(3Hx1/4, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.11-2.79(5H, m), 4.18(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.51(1Hx1/4, dd, $J=51\text{Hz}$, 8.1Hz), 4.58(1Hx3/4, dt, $J=51\text{Hz}$, 8.1Hz)

MS (FAB)(Pos)m/e ; 187 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例2

(1SR,3RS,5RS,6SR)エチル 3-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート、及び(1SR,3SR,5RS,6SR)エチル 3-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

窒素雰囲気下、n-ブチルリチウム1.5 ml (1.54 Mヘキサン溶液)と1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン0.38 gから調製したリチウムビストリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン6 ml中に、 -75°C でテトラヒドロフラン6 mlに溶解した(1SR,5RS,6SR)エチル 2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート0.20 gを滴下した。この温度で45分間攪拌した後、N-フルオロベンゼンスルホンイミド0.75 gを加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減

圧下、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサンー塩化メチレンー酢酸エチル＝60：4：1）で精製し、(1SR,3RS,5RS,6SR)エチル 3-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートと(1SR,3SR,5RS,6SR)エチル 3-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの混合物を0.08 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.28(3Hx3/4, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.29(3Hx1/4, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.11-2.79(5H, m), 4.18(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.51(1Hx1/4, dd, $J=51\text{Hz}$, 8.1Hz), 4.58(1Hx3/4, dt, $J=51\text{Hz}$, 8.1Hz)

MS (FAB) (Pos) m/e ; 187 ($M^+ + 1$)

実施例 3

(1SR,5RS,6SR)エチル 3,3-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

窒素雰囲気下、 n -ブチルリチウム30.9 ml (1.54 Mヘキサン溶液)と1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン7.50 gから調製したリチウムヒストリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン150 ml中に、 -75°C でテトラヒドロフラン150 mlに溶解した(1SR,5RS,6SR)エチル 2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート6.60 gを滴下した。この温度で1時間攪拌した後、クロロトリメチルシラン7.5 mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、残渣に無水ヘキサンを加え、生じた無機塩を濾別し、濃縮した。残渣を塩化メチレン66 mlに溶解し、 N -フルオロベンゼンスルホンイミド15.00 gを加え、室温で16.5時間攪拌した。反応溶液を水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧下、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサンー塩化メチレンー酢酸エチル＝60：4：1）で精製し、(1SR,5RS,6SR)エチル 3,3-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートを0.02 g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$; 1.30(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.42-2.80(5H, m), 4.20(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)

MS(Ion Spray)(Nega)m/e; 203(M^+-1)

実施例 4

(1SR,5RS,6SR)エチル 3,3-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

窒素雰囲気下、*n*-ブチルリチウム 5.0 ml (1.54 Mヘキサン溶液) と 1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン 1.40 g から調製したリチウムビストリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン 26 ml 中に、 -75°C でテトラヒドロフラン 6.5 ml に溶解した実施例 1 で合成した化合物 1.3 g を滴下した。この温度で 1 時間攪拌した後、クロロトリメチルシラン 1.3 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、残渣に無水ヘキサンを加え、生じた無機塩を濾別し、濃縮した。

残渣を塩化メチレン 13 ml に溶解し、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド 3.30 g を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液を水で 2 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧下、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-塩化メチレン-酢酸エチル = 60:4:1) で精製し、(1SR,5RS,6SR)エチル 3,3-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートを 0.34 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$; 1.30(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.42-2.80(5H, m), 4.20(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)

MS(Ion Spray)(Nega)m/e; 203(M^+-1)

実施例 5

(1SR,2SR,3SR,5RS,6SR)エチル 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロ

ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート、(1SR,2SR,3RS,5RS,6SR)エチル 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート、及び(1SR,2RS,3RS,5RS,6SR)エチル 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

(1SR,3RS,5RS,6SR)エチル 3-フルオロ-2-オキソビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートと(1SR,3SR,5RS,6SR)エチル 3-フルオロ-2-オキソビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの混合物4.84 gを、水26 mlとエタノール38 mlの混合溶液に溶解し、炭酸アンモニウム6.25 gとシアン化カリウム1.86 gを加え35°Cで37時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後水31 mlを加え、更に氷冷下2.5時間攪拌し生じた結晶を濾取し、2.10 gの第1結晶を得た。濾液に氷冷下濃塩酸を加えpHを1.0に調整し、生成した結晶を濾取し、2.00 gの第2結晶を得た。

第1結晶をクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル（和光純薬製）、展開溶媒：クロロホルム-メタノール=100：1）に付し、低極性ジアステレオマーを0.61 gと極性ジアステレオマーA（極性ジアステレオマーBを約25%を含む、極性ジアステレオマーAと極性ジアステレオマーBのR_f値は同じ）0.55 gに分離した。

低極性ジアステレオマー0.61 gを水-エタノール=1：1の混合溶液より再結晶し、(1SR,2SR,3SR,5RS,6SR)エチル 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートを0.52 gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.19(3H, t, J=7.0Hz), 1.95-2.46(5H, m), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 4.81(1H, dd, J=52Hz, 5.1Hz), 8.44(1H, s), 10.91(1H, s)

MS(EI)m/e ; 256 (M⁺)

また、極性ジアステレオマーA 0.55 gを水-エタノール=1：1の混合溶液より再結晶し、(1SR,2SR,3RS,5RS,6SR)エチル 2-スビロ-5'-ヒダントイン

ー3-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート0.37gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.18(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.85-2.43(5H, m), 4.05(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.70(1H, dt, $J=52\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 8.21(1H, s), 10.83(1H, s)

MS(EI)m/e ; 256 (M^+)

一方、第2結晶を酢酸エチルで洗浄し不溶物を濾別後濾液を減圧下濃縮し、残渣を水-エタノール=1:1で2回再結晶した。この2回の再結晶濾液を減圧下濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲル(和光純薬製)、展開溶媒:クロロホルム-メタノール=100:1)に付し前記低極性ジアステレオマーを完全に除去した。得られた極性ジアステレオマーB(極性ジアステレオマーAを約10%を含む)の結晶0.25gを水-エタノール=1:1で再結晶を行い、(1SR, 2RS, 3RS, 5RS, 6SR)エチル 2-スピロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートを0.18g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.18(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.81-2.17(4H, m), 2.36(1H, dd, $J=13\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 3.95-4.11(2H, m), 4.90(1H, ddd, $J=51\text{Hz}, 8.9\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 8.54(1H, s), 10.87(1H, s)

MS(EI)m/e ; 256 (M^+)

なお、上記と同様にして下記の化合物を合成した。

(1SR, 2SR, 5RS, 6SR)エチル 2-スピロ-5'-ヒダントイン-3,3-ジフルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.19(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.85-1.89(1H, m), 2.00-2.08(1H, m), 2.15-2.27(1H, m), 2.33-2.50(1H, m), 2.55-2.86(1H, m), 4.07(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 8.49(1H, m)

MS(EI)m/e ; 274 (M^+)

実施例 6

(1SR,2SR,3RS,5RS,6SR)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1SR,2SR,3RS,5RS,6SR)エチル 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 300 mg を 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 2.5 ml に溶解し、16 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、ガラスフィルターで濾過し、濾液を濃塩酸で pH 3 にした後、イオン交換クロマトグラフィー (AG1-X8 陰イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、展開溶媒: 0.1 M 酢酸 ~ 3 M 酢酸) で精製し、(1SR,2SR,3RS,5RS,6SR)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を 51 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (TFA-d) δ (ppm); 2.23-2.24 (1H, m), 2.56-2.96 (4H, m), 5.15 (1H, dt, $J=52\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$)

$\text{MS}(\text{CI})_{\text{m/e}}$; 204 ($\text{M}^+ + 1$)

なお、上記と同様にして下記の化合物を合成した。

(1SR,2SR,5RS,6SR)-2-アミノ-3,3-ジフルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (TFA-d) δ (ppm); 2.46 (1H, brs), 2.63-2.90 (3H, m), 3.01-3.12 (1H, m)

$\text{MS}(\text{CI})_{\text{m/e}}$; 222 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 7

(1SR,2SR,3SR,5RS,6SR)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1SR,2SR,3SR,5RS,6SR)エチル 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 100 mg を 60%硫酸水溶液 1.5 ml に溶解し、140℃で12時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却後、5M水酸化ナトリウム水溶液でpH 8にした後、イオン交換クロマトグラフィー (AG1-X8 陰イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、展開溶媒: 0.1M酢酸 ~ 2M酢酸) で精製し、(1SR,2SR,3SR,5RS,6SR)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を 20 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (TFA-d) δ (ppm); 2.49(1H, brs), 2.59-3.06(4H, m), 5.40(1H, dd, J=5.2 Hz, 5.3 Hz)

MS(CI)m/e; 204 ($M^+ + 1$)

なお、上記と同様にして下記の化合物を合成した。

(1SR,2RS,3RS,5RS,6SR)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (TFA-d) δ (ppm); 2.33(1H, brs), 2.54-2.89(4H, m), 5.42-5.59(1H, m)

MS(CI)m/e; 204 ($M^+ + 1$)

実施例 8

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) (1SR,2SR,3SR,5RS,6SR)エチル 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 2.20 g と 2M水酸化ナトリウム 17 ml の混合物を室温で攪拌した。2時間後、濃塩酸を加え pH を 1.0 に調整した。生成した結晶を濾過により単離し、乾燥して(1SR,2SR,3SR,5RS,6SR)2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン

−6−カルボン酸を1.81 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.85-2.44(5H, m), 4.80(1H, dd, $J=52\text{Hz}$, 5.3Hz), 8.44(1H, s), 10.88(1H, s), 12.30(1H, brs)

MS (FAB)(Nega)m/e ; 227 ($M^+ - 1$)

(2) (1SR, 2SR, 3SR, 5RS, 6SR) 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸1.80 gをアセトン:水=8:5の混合溶液26 ml中55°Cで攪拌し、(R)-(+)−1-フェニルエチルアミン0.96 gを加えた後、室温で15時間攪拌した。生成した結晶を濾過し、(R)-(+)1-フェニルエチルアミン塩1.30 gを得た。なお、濾液は実施例9において使用した。

次に、この塩1.20 gを水15 mlに懸濁し、1 M塩酸を用いてpHを1.0に調整し、室温で14時間攪拌した。生成した結晶を濾過により単離し(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸0.65 gを得た。更に濾液はイオン交換クロマトグラフィー (AG 50W-X8 陽イオン交換樹脂(Bio-Rad)、展開溶媒: 1 M酢酸) で精製し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸を0.06 g得た。

$^{22} [\alpha]_D = +36.84 (c=0.20, \text{MeOH})$

(3) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸0.60 gを60%硫酸水溶液10 mlに溶解し、140°Cで2日間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、5 M水酸化ナトリウム水溶液でpH 8にした後、イオン交換クロマトグラフィー (AG 1-X8 陰イオン交換樹脂(Bio-Rad)、展開溶媒: 0.1 M酢酸~2 M酢酸) で精製し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を0.34 g得た。

$^{22} [\alpha]_D = +58.61 (c=0.20, 1\text{N HCl})$

実施例 9

(1R,2R,3R,5S,6R)-2-アミノ-3-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) 実施例 8(2)の濾液を減圧下、濃縮した。得られた結晶 1.3 g と水 17 ml の混合物を 1 M 塩酸を用いて pH を 1.0 に調整し、室温で攪拌した。4 時間後、生成した結晶を濾取し 0.81 g の結晶を得た。濾液はイオン交換クロマトグラフィー (AG 50W-X8 陽イオン交換樹脂(Bio-Rad)、展開溶媒: 1 M 酢酸) で精製し、0.08 g の結晶を得た。

(2) 前記 2 つの結晶を合わせ(0.89 g)、アセトン: 水=8:5 の混合溶液 13 ml を加え、55℃で攪拌した。この溶液に(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン 0.47 g を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。生成した結晶を濾過し、(R)-(-)-1-フェニルエチルアミン塩を 1.10 g 得た。

この塩を実施例 8 の(2)と同様に 1 M 塩酸を用いてフリー体とし、(1R,2R,3R,5S,6R) 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 0.58 g を得た。濾液をイオン交換クロマトグラフィー (AG 50W-X8 陽イオン交換樹脂(Bio-Rad)、展開溶媒: 1 M 酢酸) で精製し、(1R,2R,3R,5S,6R) 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸を 0.07 g 得た。

$^{22} [\alpha]_D = -37.52 (c=0.20, \text{MeOH})$

(3) (1R,2R,3R,5S,6R) 2-スビロ-5'-ヒダントイン-3-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 0.58 g を実施例 8 の(3)と同様に反応し、(1R,2R,3R,5S,6R)-2-アミノ-3-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 0.37 g を得た。

$^{22} [\alpha]_D = -59.36 (c=0.20, 1N \text{ HCl})$

試験例 1 (被検薬のcAMP蓄積に及ぼす効果)

代謝型グルタメート受容体 mGluR2 安定発現 CHO 細胞を、10% 透析馬胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% Proline 50units/ml, Penicillin 50 μ g/ml, Streptomycin 2mM, L-glutamine (用時添加)] を用いて 1.26×10^4 cells/well/0.32 m^2 /150 μ l の割合で 96 穴プレートに播種し、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 下で 2 日間培養を行った。その後、L-Glutamine free 培地に交換し、4 時間後に上清を吸引除去し、150 μ l の PBS(+) - IBMX (10mM PBS(-), 1mM MgCl_2 , 1mM CaCl_2 , 1mM IBMX) を添加して、20 分間、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 存在下でインキュベーションを行った。再び上清を吸引除去し、60 μ l の 10^{-5} M Forskolin、 10^{-10} ~ 10^{-4} M の表 1 に示す被検体を含有した PBS(+) - IBMX を添加して 15 分間、37 $^{\circ}\text{C}$ で 5% CO_2 存在下インキュベーションを行い、Forskolin 刺激 cAMP 蓄積量に対するアゴニストの抑制効果の検討を行った [コントロールは、Forskolin と化合物無添加の条件とした。(Tanabe et al, Neuron, 8, 169-179(1992))]。100 μ l の氷冷エタノールを添加して反応停止し、上清を別のプレートに全量回収した後、エバポレーターで常温乾固し、-20 $^{\circ}\text{C}$ で保存した。乾固したサンプルは、cAMP EIA kit (アマシャム社) を用いて cAMP 量を定量した。各 cAMP 量からコントロールの値を差し引いた。 10^{-5} M の Forskolin で刺激を行ったときの cAMP 蓄積を 50% 抑制する被検薬の濃度 ED_{50} 値を求めた。結果を表 1 に示す。

表 1

| 被検薬 | ED ₅₀ (nM) |
|--------------|-----------------------|
| Comp. 1 | 23.65 |
| Comp. 2 | 53.54 |
| LY354740 | 18.74 |
| Glutamate | 8770 |
| DCGIV | 98.28 |
| (1S,3R)-ACPD | 1500 |
| L-CCG-I | 121.04 |

Comp. 1 : (1S,2S,3S,5R,6S)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

Comp. 2 : (1SR,2SR,3SR,5RS,6SR)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

LY354740 : (+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

DCGIV : (2S,2'R,3'R)-2-(2', 3'-ジカルボキシシクロプロピル)グリシン

(1S,3R)ACPD : (1S,3R)-1-アミノシクロペンタン-1, 3-ジカルボン酸

L-CCG-I : (2S,1'S,2'S)-2-(カルボキシシクロプロピル)グリシン

試験例 2 (マウスのメタンフェタミン運動過多に及ぼす効果)

雄性 ICR 系マウス (体重 23-32 g、日本チャールスリバー) を 1 群 11 ~ 12 匹用いた。マウスは塩化ビニール製円筒透明測定ケージ (直径 30 cm、高さ 30 cm) に入れ 90 分間環境順化させた。

次に、マウスに表 2 に示す各化合物を経口投与し、その 30 分後にメタンフェタミンを 1 mg/kg 腹腔内投与した。その 15 分後に自動活動量測定装置 (SCANET/SV-10、東洋産業株式会社) を用いてマウスの 30 分間の運動量をカウント数により測定した。前記各化合物は 0.3 % tween80-生理食塩水を溶媒として、これに懸濁して使用した。

そして、溶媒のみを投与したマウス群のカウント数と、表 2 に示す各化合物を所定の用量ずつ投与したマウス群のカウント数より抑制率を求め、ED₅₀ 値を算出した。結果を表 2 に示す。なお、統計処理は分散分析 (ANOVA) 後、ダンネット検定によって行った。

表 2 に示されるように、比較例としての LY354740 は 0.01 mg/kg 経口投与群を除き、用量依存的にメタンフェタミン運動過多を抑制 [$F(4, 54) = 3.242, P < 0.05$] するが、ED₅₀ 値は 0.87 mg/kg であった。一方、本発明化合物である Comp. 1 についても同様な作用が認められ [$F(3, 43) = 3.306, P < 0.05$] たが、本発明化合物の ED₅₀ 値は 0.05 mg/kg であり、LY354740 の 17.4 倍のメタンフェタミン運動過多抑制効果を有していた。

表 2

| 化合物 | 用量 (mg/kg, p.o.) | N | カウント数 | 抑制率 (%) | ED ₅₀ (mg/kg) |
|----------|---------------------|-----|------------|------------|-----------------------------|
| Comp.1 | Vehicle | 1 1 | 11823±3135 | | 0.05 |
| | 0.01 | 1 2 | 9512±3005 | 19.6 | |
| | 0.1 | 1 2 | 4291±1283* | 63.7 | |
| | 1 | 1 2 | 2353±733* | 80.1 | |
| LY354740 | Vehicle | 1 2 | 10101±2133 | | 0.87 |
| | 0.01 | 1 1 | 12000±3216 | -18.8 | |
| | 0.1 | 1 2 | 6975±1489 | 30.9 | |
| | 1 | 1 2 | 4534±1116 | 55.1 | |
| | 10 | 1 2 | 3704±1285* | 63.3 | |

N : 1群の動物数。 *P<0.01 溶媒投与群との比較

Comp.1 : (1S,2S,3S,5R,6S)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

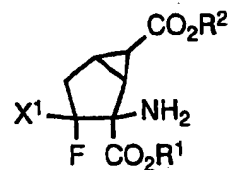
LY354740 : (+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

産業上の利用可能性

本発明の含フッ素アミノ酸誘導体は医薬として有用であり、特にメタボトロピックなグルタミン酸受容体の作動薬として有用である。したがって、本発明は、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に使用することができる。

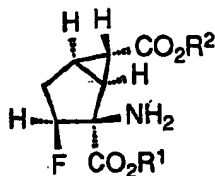
請求の範囲

1. 式



[式中、X¹は水素原子又はフッ素原子を示し、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子又は炭素原子数1－10のアルキル基を示す。]で表される含フッ素アミノ酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

2. 式



[式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子又は炭素原子数1－10のアルキル基を示す。]で表される相対的立体化学配置を有する含フッ素アミノ酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

3. (1S, 2S, 3S, 5R, 6S)－2－アミノ－3－フルオロビシクロ

[3.1.0]ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸、その医薬上許容される塩又はその水和物。

4. 1つ又はそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせられた請求項1～3のいずれかに記載の化合物を含有してなる医薬的製剤。

5. 請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物を有効成分とする医薬。
6. グループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬である請求項 5 に記載の医薬。
7. 医薬としての請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物の使用。
8. グループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬の製造のための請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00324

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07C229/50, A61K31/195, A61K31/215 | | |
|---|---|---|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ C07C229/50, A61K31/195, A61K31/215 | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | JP, 8-188561, A (Eli Lilly and Co.), 23 July, 1996 (23. 07. 96) & EP, 696577, A1 & US, 5750566, A & WO, 96/05175, A1 | 1-8 |
| PA | EP, 878463, A1 (Eli Lilly and Company), 18 November, 1998 (18. 11. 98) & WO, 98/51655, A1 | 1-8 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 13 April, 1999 (13. 04. 99) | | Date of mailing of the international search report 27 April, 1999 (27. 04. 99) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | | Authorized officer |
| Facsimile No. | | Telephone No. |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/00324

| | | |
|--|--|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl. ⁴ C07C229/50, A61K31/195, A61K31/215 | | |
| B. 調査を行った分野 | | |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl. ⁴ C07C229/50, A61K31/195, A61K31/215 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | |
| CAPLUS (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | JP, 8-188561, A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 23. 7月. 1996 (23. 07. 96) &EP, 696577, A1 &US, 5750566, A &WO, 96/05175, A1 | 1 ~ 8 |
| PA | EP, 878463, A1 (Eli Lilly and Company) 18. 11月. 1998 (18. 11. 98) &WO, 98/51655, A1 | 1 ~ 8 |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー | | |
| 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの | | |
| 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの | | |
| 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) | | |
| 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 | | |
| 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | | |
| の日の後に公表された文献 | | |
| 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの | | |
| 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの | | |
| 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの | | |
| 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 13. 04. 99 | 国際調査報告の発送日 27.04.99 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司 | 4 H 9049 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3445 | | |